

Eritrocitosi primaria (policitemia vera) in un gatto

RIASSUNTO

La policitemia vera è un disturbo mieloproliferativo considerato raro nella specie felina. Un gatto di 5 anni è stato presentato per crisi convulsive parziali a insorgenza improvvisa. È stata evidenziata una importante eritrocitosi con un modesto innalzamento delle proteine plasmatiche. Un protocollo diagnostico, comprensivo della misurazione della eritropoietina sierica, ha permesso di escludere patologie in grado di causare un'eritrocitosi secondaria ed è pertanto stata emessa una diagnosi di eritrocitosi primaria (policitemia vera). Il protocollo terapeutico ha previsto un iniziale salasso e la successiva somministrazione di idrossiurea al dosaggio di 100 mg/gatto/die con completa remissione della sintomatologia e buon controllo del valore ematocrito.

INTRODUZIONE

La policitemia vera, una patologia mieloproliferativa caratterizzata da un aumento assoluto della concentrazione di globuli rossi, emoglobina ed ematocrito (HCT), è stata descritta per la prima volta nell'uomo nel 1892 e più dettagliatamente nel 1903¹. La prima segnalazione nel cane risale al 1959² e in seguito si sono susseguite un certo numero di pubblicazioni sugli aspetti diagnostici e terapeutici nella specie canina^{2,3,4,5,6}. Nel gatto vi sono poche segnalazioni^{7,8,9,10,11,12,13} e le informazioni sugli aspetti terapeutici sono scarse. La policitemia vera è causata dall'espansione clonale di una singola linea cellulare ematopoietica ed è caratterizzata da formazione di colonie ematopoietiche eritropoietina (EPO) indipendenti che proliferano e si differenziano fino a completa maturazione in cellule ematiche^{13,14,15,16,17}. I segni clinici più frequentemente associati a policitemia sono per lo più legati allo stato di iperviscosità ematica. Si riscontrano frequentemente letargia, disorientamento, tremori, atassia, debolezza episodica e convulsioni^{8,10,11,18}. La densità ematica può inoltre predisporre a fenomeni trombotici¹⁹ e a diatesi emorragiche⁸. Nei pochi gatti descritti in letteratura la sintomatologia neurologica viene descritta come primo segno clinico in più della metà dei soggetti con policitemia vera^{8,11,18}. Altri segni, seppur meno comuni, sono rappresentati da epistassi, ifema o emorragie gastroenteriche^{7,20}. Il trattamento d'elezione in medicina umana e nel cane consiste inizialmente in salassi ripetuti nel tempo^{8,19,21} più o meno associati a terapia farmacologica. Nell'uomo, il chemioterapico di scelta è l'idrossiurea. Tale farmaco determina una soppressione reversibile del midollo osseo attraverso un'inibizione della sintesi del DNA ma non dell'RNA o della sintesi proteica. Questo tipo di approccio terapeutico è stato descritto in alcuni case reports nel gatto^{9,11} nei quali sono stati utilizzati dosaggi e protocolli molto diversi fra loro. Nel presente articolo vengono descritti gli aspetti clinici, diagnostici e terapeutici di un caso di eritrocitosi primaria in un gatto trattato con idrossiurea.

CASO CLINICO

Un gatto europeo a pelo lungo, maschio, castrato di kg 5,7 è stato presentato presso la Clinica Veterinaria Lentate per l'insorgenza di crisi convulsive parziali comparse il giorno precedente, accompagnate da apatia, riluttanza al movimento e disoressia. All'esame fisico le alterazioni riscontrabili erano depressione sensoriale e mucose iperemiche. Erano inoltre presenti segni neurologici caratterizzati da maneggio sinistro accompagnato da deficit propriocettivi destri sia anteriori che posteriori e riduzione della risposta di minaccia. L'esame del fondo oculare evidenziava vasi retinici tortuosi e iniettati. Il protocollo diagnostico iniziale aveva previsto l'esecuzione di un esame emocromocromi-

P. Palagiano*, DVM, SCMPA

F. Fracassi#, DVM, PhD, Dip. ECVIM-CA

* Clinica Veterinaria Meda, ex Clinica Veterinaria Lentate, Meda (MB)

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 18/05/2013 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 26/07/2013".

tometrico, di un profilo biochimico, un esame chimico-fisico delle urine, un test elisa anticorpale per l'immunodeficienza felina (FIV), un test elisa

TABELLA 1
Confronto esami emocromocitometrici alla diagnosi e venti mesi dopo

	Diagnosi	20 Mesi	Riferimento
RBC (x10 ⁶ /μL)	22,20	7,05	5-10
Hb (g/dL)	24,10	13,40	8-15
Hct (%)	84,40	42,29	24-45
MCV (fL)	38	58	39-55
MCH (pg)	10,80	19,10	13-18
MCHC (%)	28,50	31,80	30-36
RDW (%)	17,00	15,60	12-17
Ret. agg. (%)	1,25		0-1
Ret. punt (%)	4		–
Ret. agg. (/μL)	277,500		–
Ret. punt (/μL)	888,000		–
WBC (x10 ³ /μL)	10,80	8,44	5,5-19,6
Neut. seg. (x10 ³ /μL)	10,10	5,31	2,5-12,5
Linf (x10 ³ /μL)	0,54	2,44	1,5-7
Mon (x10 ³ /μL)	0,01	0,08	0-0,8
Eos. (x10 ³ /μL)	–	0,59	0-0,5
Stima PLT	ad	ad	–
PLT (x10 ⁵ /μL)	non val	1,95	1,5-5,5
MPV (fL)	–	15,3	8,5-13
PCT (%)	–	0,30	0,2-0,6
PDW (%)	–	–	8-18

TABELLA 2
Profilo biochimico al momento della diagnosi

	Bigio	Riferimento
AST (IU/L)	79	<40
ALT (IU/L)	66	<60
ALP (IU/L)	69	7-70
BIL TOT (mg/dl)	0,16	0,1-0,5
COL (mg/dl)	253	95-135
TRIGL (mg/dl)	21	<35
BUN (mg/dl)	55	15-75
CREA (mg/dl)	1,28	<1,2
GLU (mg/dl)	44*	80-110
CA (mg/dl)	9,89	7-10
PHOS (mg/dl)	5,2	4,5-8
PTOT (g/dl)	8	6-8
ALB (g/dl)	4,07	2,3-3,7
GLOB (g/dl)	3,93	
RAP A:G	1,03	0,4-1,7

antigenico per la leucemia felina (FeLV), e un test sierologico in immunofluorescenza indiretta (IgM e IgG) per toxoplasma. Era presente una grave eritrocitosi (HCT 84%, range di riferimento 24-45%) associata a reticolocitosi (Tabella 1), la biochimica clinica non presentava alterazioni rilevanti eccetto l'ipoglicemia e un lieve aumento di albumina, urea e creatinina (Tabella 2), così come l'analisi delle urine (Tabella 3), mentre i test sierologici per le malattie infettive risultavano negativi (Tabella 4). Ritenendo improbabile un'eritrocitosi relativa si è deciso di approfondire il protocollo diagnostico effettuando un esame radiografico del torace, un esame ecocardiografico, un'ecografia addominale, la determinazione dei livelli sierici di EPO e la citologia del midollo osseo. Il quadro radiografico del torace e l'ecografia addominale non mostravano alterazioni. L'ecocardiografia metteva in evidenza una lieve forma di cardiomiopatia ipertrofica settoparietale con ostruzione dinamica del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (Figura 1). La concentrazione sierica di EPO, misurata con una metodica in chemiluminescenza è risultata di 0,2 mUI/ml (intervallo di riferimento 0,1-0,5 mUI/ml). La citologia del midollo osseo mostrava normali cellule midollari con prevalenza di precursori eritroidi maturi. Il corredo sintomatologico, l'assenza di evidenza di patologie causanti policitemia secondaria e la diagnostica di laboratorio hanno permesso di emettere una diagnosi di eritrocitosi primaria (policitemia vera). Come primo approccio terapeutico si è optato per un salasso associato a contemporaneo ripristino del volume ematico con infusione di soluzione di ringer lattato. Tale procedura si è rivelata particolarmente difficoltosa a causa della aumentata viscosità ematica, permettendo di asportare soltanto 45 ml di sangue quando l'obbiettivo sarebbe stato il prelievo di un volume maggiore (15-30 ml/kg)^{8,10,11}. In seguito a tale procedura il numero di globuli rossi è passato da 22,0 milioni/mm³ a 18,2 milioni/mm³ e l'ematocrito da 84% a 71%. Nonostante l'esiguità del salasso e la modica riduzione del valore ematocrito, la sintomatologia neurologica è regredita immediatamente e l'unico sintomo che persisteva era la disoressia. È stata inoltre intrapresa una terapia con idrossiurea PO al dosaggio di 100 mg/gatto q24h, eparina calcica (Calcieparina®) SC, 100 UI/kg q8h nella prima settimana, successivamente sostituita da acido acetilsalicilico (Aspirinetta®) PO, 9 mg/kg ogni tre giorni, quando il gatto ha ripreso ad alimentarsi con regolarità. Il monitoraggio terapeutico ha messo in evidenza un decremento del valore ematocrito già dopo 20 giorni di terapia e a tre mesi e mezzo è stato raggiunto un valore ematocrito del 58%. Si è pertanto deciso di provare a modificare la posologia dell'idrossiurea passando ad un regime di somministrazione a giorni alterni. In seguito al cambio di dosaggio si è registrato un peggior-

ramento del quadro clinico con abbattimento sensoriale ed innalzamento del valore ematocrito (Grafico 1). È stata pertanto ripresa la posologia iniziale con somministrazione q24h del farmaco. A sei mesi dall'inizio della terapia il soggetto aveva manifestato un episodio di infezione delle vie aeree inferiori con abbattimento, ipertermia e tosse produttiva risoltasi con un trattamento antibiotico con cefovecina 8 mg/kg in unica somministrazione. Tale problematica respiratoria si è ripresentata dopo 19 mesi dall'inizio del trattamento con idrossiurea. Anche in questo secondo caso la medesima terapia antibiotica ha permesso di risolvere il problema.

A otto mesi dall'inizio terapia un controllo ecocardiografico ha evidenziato un aumento dello spessore del setto interventricolare e della parete posteriore del ventricolo sinistro con un lieve aumento di volume dell'atrio sinistro. Il gatto è stato successivamente monitorato a undici, dodici, tredici, quindici e venti mesi dall'inizio della terapia manifestando sempre un buono stato clinico e valori eritrocitari e leucocitari accettabili (Tabella 1). Al momento della stesura del presente lavoro, ad oltre due anni dall'inizio della terapia, il soggetto è in buone condizioni generali e presenta una massa eritrocitaria adeguata.

DISCUSSIONE

La policitemia vera è una malattia clonale della cellula staminale emopoietica. In una elevata percentuale di uomini affetti da policitemia vera, è stata evidenziata una mutazione somatica del gene Janus Kinase 2 o mutazione JAK2 (JAK2 V617F); tale mutazione comporta un'aumentata attività della proteina tirosin-chinasica JAK2, coinvolta nei meccanismi di regolazione della proliferazione cellulare, conferendo a queste cellule un vantaggio proliferativo e di sopravvivenza¹⁴. Una piccola percentuale di pazienti non mostra l'alterazione nella sede V617F ma sull'esone 12. Questi pazienti hanno prevalentemente alterazioni eritrocitiche con minime alterazioni su granulociti e piastrine²². Nel 2011 una mutazione simile è stata riscontrata in un cane con policitemia primaria²³ mentre non esistono ad oggi informazioni sulle basi genetiche di tale patologia nel gatto.

Il caso clinico riportato nel presente articolo è stato condotto a visita per letargia, disorientamento e crisi convulsive. In corso di policitemia vera la sintomatologia è fortemente correlata allo stato di iperviscosità ematica conseguente all'aumento della massa eritrocitaria^{11,18,20}. In più della metà dei pazienti con eritrocitosi primaria la sintomatologia neurologica viene descritta come primo segno clinico^{8,11,18}. La sintomatologia è solitamente caratterizzata da letargia, disorientamen-

TABELLA 3
Esame urine del paziente alla diagnosi

	Esame urine	Valori di riferimento
Modalità prelievo	Cistocentesi	
Colore/aspetto	Giallo carico, limpide	
Peso specifico	1045	1035-1055
pH	6,0	5-8,5
Glucosio	Assente	Assente
Chetoni	Assenti	
Bilirubina	Assente	Assente
Urobilinogeno	Assente	Assente
Proteine	+	
Eritrociti/Emoglobina	+/-	
Analisi del Sedimento		
Eritrociti	Rari	
Leucociti	Assenti	
Cristalli	Assenti	
Cellule	Di desquamazione rare	
Cilindri	Assenti	

TABELLA 4
Esami sierologici FIV-FeLV TOXO e chemiluminescenza per EPO

Data prelievo 27/4/2011		
Esame sierologico	FIV/FELV	NEGATIVO
Esame sierologico	Toxoplasma Gondii	<1:40
Test Chemiluminescenza	EPO (mUI/ml)	0,2 (0,1-5)



FIGURA 1 - Gatto con eritrocitosi primaria, scansione ecocardiografica parasternale destra in asse corto che evidenzia la riduzione del lume ventricolare.

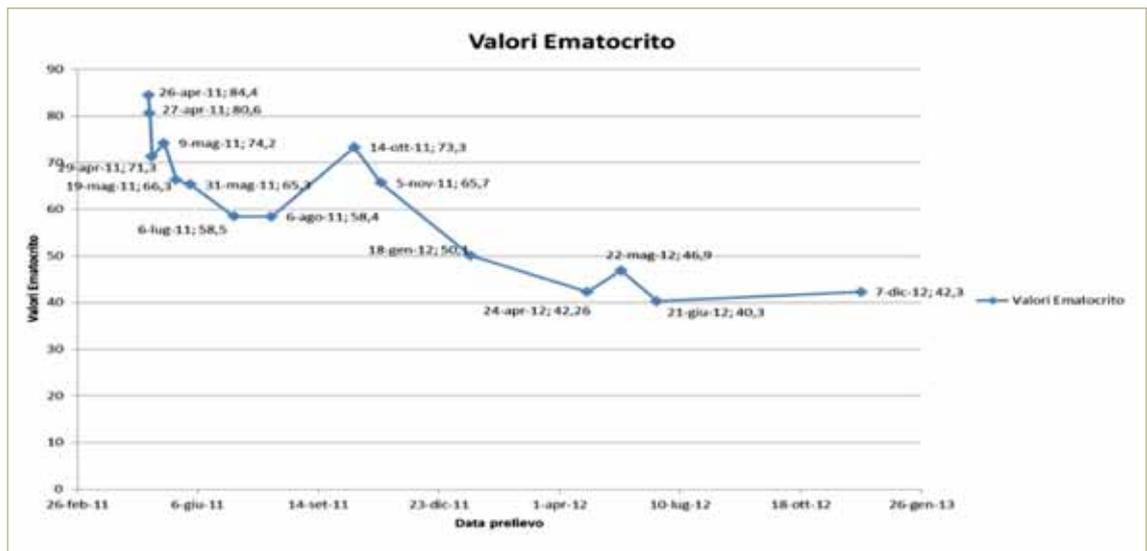


GRAFICO I - Andamento del valore ematocrito a seguito della terapia.

to, tremori, atassia, debolezza episodica e convulsioni^{8,10,11,18}. L'aumentata densità ematica può inoltre predisporre a fenomeni trombotici e diatesi emorragiche^{8,10,18,19,20}. Alla diagnosi albumina, urea e creatinina risultavano lievemente aumentate; questo modico incremento non era in grado di giustificare un aumento così marcato del valore ematocrito e per tale motivo l'ipotesi di un'eritrocitosi relativa è stata scartata. La valutazione dell'ossigenazione del sangue arterioso tramite esame emogasanalitico è un'importante indagine diagnostica per discriminare forme di policitemia primaria da forme secondarie. Per motivi tecnici non è stato possibile effettuare tale tipo di determinazione nel presente caso clinico. L'assenza di evidenti patologie toraciche, cardiache ed addominali e un dosaggio di eritropoietina nel limite inferiore di normalità ha tuttavia permesso di formulare la diagnosi di eritrocitosi primaria¹³. Interessante notare che, nonostante i bassi livelli sierici di EPO, il gatto presentasse un certo grado di reticolocitosi. Ciò supporta il fatto che l'elevato volume eritrocitario fosse legato ad una attiva produzione di globuli rossi EPO-indipendente e non a una banale emoconcentrazione. Nel profilo biochimico iniziale è stata rilevata ipoglicemia. Tale reperto era presumibilmente legato a un errore preanalitico; infatti, in corso di policitemia, una tardiva separazione del siero dagli eritrociti determina un notevole decremento del glucosio dovuto al consumo dello stesso da parte degli eritrociti in provetta. Il riscontro di una miocardiopatia ipertrofica di grado lieve presente nel soggetto in questione è stata riportata in letteratura da altri autori^{8,10}. Tale miocardiopatia potrebbe rappresentare una casualità (vista l'alta incidenza di tale patologia nel gatto) oppure essere conseguente allo stato di iperviscosità dato dalla policitemia^{8,10}. Evans e Caylor (1995) suggeriscono

l'uso dall'ecocardiografia non solo per differenziare forme di policitemia primaria da secondaria, come ad esempio in corso di patologie che determinano shunt destro-sinistro, ma anche per evidenziare patologie cardiache secondarie allo stato di policitemia¹⁰. La terapia di elezione in medicina umana e nel cane consiste inizialmente in salassi ripetuti nel tempo, più o meno associati all'uso di chemioterapici^{10,19,20}. Il salasso eseguito inizialmente nel gatto del presente articolo, si è rivelato di non semplice esecuzione e si è pertanto preferito non ripetere tale procedura. Il salasso è stato utilizzato da Foster (1988)⁸ come unica terapia mentre in altri lavori tale procedura è stata utilizzata solo nelle fasi iniziali della terapia^{9,10,12}. Nett e coll (2001)¹¹, viste le difficoltà applicative del salasso nel gatto, hanno preferito utilizzare inizialmente delle sanguisughe per poi proseguire il trattamento con idrossiurea. In considerazione del fatto che in medicina umana ed anche nel cane una delle più importanti complicazioni è costituita da fenomeni trombotici, pur non essendo riferimenti bibliografici nel gatto, si è deciso di utilizzare farmaci quali l'eparina e l'acido acetilsalicilico. È stato pertanto deciso un approccio terapeutico con idrossiurea, un inibitore reversibile della ribonucleotide-reduttasi, enzima essenziale per la sintesi del DNA^{10,24}. Gli effetti collaterali descritti con l'uso di questa molecola in Medicina Umana sono riferibili a neutropenia dose dipendente non legata a sepsi²⁵, diminuzione dell'immunità cellulo mediata²⁶ e della spermatogenesi²⁷. Sono stati descritti inoltre iperpigmentazione cutanea, melanonichia, ulcere, ittiosi e carcinoma squamoso²⁸. Nel cane sono stati riportati anoressia, vomito, ipoplasia midollare, sfaldamento delle unghie, alopecia e arresto della spermatogenesi⁶. Moore e Stepien hanno riscontrato una lieve trombocitopenia, neuropenia e, in due cani tratta-

ti con idrossiurea, forme alopeciche e anomalie di pigmentazione⁶.

Le segnalazioni di utilizzo di idrossiurea nel gatto^{9,10,11,12} non sono molte e gli effetti collaterali descritti sono scarsi e legati soprattutto a leucopenia reversibile in seguito alla riduzione di dosaggio¹⁰. In uno studio sono stati segnalati lo sviluppo di metaemoglobinemia ed anemia emolitica con corpi di Heinz⁹. Più frequenti risultano la depressione midollare, con conseguente anemia, leucopenia e trombocitopenia che impongono un monitoraggio del profilo ematologico⁹. Infine è segnalata in questa specie teratogenicità a dosaggi superiori a 4 volte il dosaggio terapeutico²⁴. Nel nostro caso si sono osservati due episodi di infezione respiratoria sei mesi e a diciannove mesi dopo l'inizio della terapia risoltesi con l'uso di antibiotico. Tale problematica non viene descritta in letteratura in gatti policitemici trattati con idrossiurea, e si tratta presumibilmente di una coincidenza più che una causa della malattia o della terapia. Nel caso in esame si è scelto di somministrare un dosaggio iniziale di 100 mg/gatto/die (17,5 mg/kg) utilizzando una preparazione galenica in capsule. In letteratura non vi è uniformità circa il regime posologico da adottare per quanto riguarda l'utilizzo di idrossiurea nel gatto^{10,11,12,15,17} e vengono riportate dosi di 10 mg/kg/die¹⁵, 10-15 mg/kg/bid¹⁷, 100 mg/gatto die^{9,11} e 500 mg/gatto/settimana⁹ (Tabella 5). Gli effetti terapeutici ottenuti sono stati diversi con sopravvivenza fino a sei anni (100 mg ogni tre giorni e 125 mg a giorni alterni). Utilizzando un dosaggio di 500 mg sono stati riscontrati fenomeni leucopenici, metaemoglobinemie, anemia emolitica con corpi di Heinz e discolorazione della lingua⁹. In un'altra segnalazione si è adottata inizialmente una somministrazione di 12,5 mg/kg/bid di idrossiurea ridotta poi ad un'unica dose giornaliera e successivamente a giorni alterni una volta stabilizzato l'ematocrito. Con questo regime posologico era stato controllato il volume ematico per quasi due anni senza effetti collaterali¹². In una segnalazione di Evans e Caylor è stato inizialmente usato un dosaggio di 12,2 mg/kg/sid, per poi passare a una frequenza a giorni alterni fino ad una somministrazione settimanale. In questo specifico caso il soggetto aveva richiesto un ulteriore salasso a sei mesi dall'inizio della terapia. Nel nostro soggetto, considerata la buona risposta terapeutica dopo circa tre mesi si è optato per una somministrazione del farmaco a giorni alterni. Tale modificazione posologica ha comportato tuttavia un successivo abbattimento sensoriale ed aumento del valore ematocrito. Il problema si è risolto una volta ripristinata la dose ini-

TABELLA 5 Dosaggi di idrossiurea proposti dai diversi autori			
	Dosaggio iniziale	Dosaggi successivi	Dosaggi successivi
Withrow ¹⁵	10 mg/kg/die		
Evans ¹⁰	12,2 mg/kg/die	12,2 mg/kg/48H	
Ettinger ¹⁷	10/15 mg/kg/die		
Bergamaschi ¹²	12,5 mg/kg/bid	12,5 mg/kg/die	12,5 mg/kg/48H
Glauss ¹¹	100 mg/gatto/die		
Watson ⁹	100 mg/gatto/72H		
Watson ⁹	100 mg/gatto/die		
Watson ⁹	125 mg/gatto/48H		
Watson ⁹	500 mg/gatto/sett		

ziale. Nel presente caso clinico il regime posologico applicato è risultato essere più elevato e con una frequenza di somministrazione maggiore rispetto ad altri riportati in letteratura; nonostante ciò non sono stati evidenziati particolari effetti collaterali. Il presente articolo mette in evidenza il fatto che una posologia di 100 mg/gatto/die può risultare efficace e nel caso qui descritto non ha determinato effetti collaterali nella gestione a lungo termine di un gatto con eritrocitosi primaria.

Parole chiave

Convulsioni parziali, eritropoietina, cardiomiopatia ipertrofica, idrossiurea.

Primary erythrocytosis (polycythemia vera) in a cat

Summary

Polycythemia vera is a myeloproliferative disorder rarely reported in cats. A five years old cat was presented because of sudden onset of partial seizures. Marked erythrocytosis associated with a mild increase of total proteins were found. A diagnostic work-up allowed to exclude secondary causes of erythrocytosis, and normal erythropoietin values did support the diagnosis of primary erythrocytosis (polycythemia vera). The cat was initially treated with phlebotomy and then a long-term management of the condition with hydroxyurea (100 mg/cat once daily) was performed. A complete remission of the symptoms and adequate control of the haematocrit was obtained.

Key words

Partial seizures, erythropoietin, hypertrophic cardiomyopathy, hydroxyurea.

BIBLIOGRAFIA

1. Osler W: Chronic cyanosis, with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *American Journal of Medical Science* 126:187-201, 1903.
2. Donovan EF, Loef WF: Polycythemia rubra vera in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 134:36-37, 1959.
3. Miller RM: Polycythemia vera in a dog. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician* 63:222-223, 1968.
4. Carb AV: Polycythemia vera in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 154:289-297, 1969.
5. Peterson ME, Randolph JF: Diagnosis of canine primary polycythemia and management with hydroxyurea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 180:415-418, 1982.
6. Moore KW, Stepien RL: Hydroxyurea for treatment of polycythemia secondary to right-to left shunting patent ductus arteriosus in 4 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15:418-421, 2001.
7. Kaneko JJ, Reed C, Ling GV, et al.: Polycythemia vera in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 157:85-91, 1970.
8. Foster SE, Lothrop CD: Polycythemia vera in a cat with cardiac hypertrophy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192:1736-1738, 1988.
9. Watson ADJ, Moore AS, Helfand SC: Primary erythrocytosis in the cat: treatment with hydroxyurea. *Journal of Small Animal Practice* 35:320-325, 1994.
10. Evans LM, Caylor KB: Polycythemia vera in a cat and management with hydroxyurea. *Journal of the American Animal Hospital Association* 31:434-438, 1995.
11. Nett CS, Arnold P, Glaus TM: Leeching as initial treatment in a cat with polycythemia vera. *Journal of Small Animal Practice* 42:554-556, 2001.
12. Bergamaschi R, Caldin M: L'eritrocitosi nel gatto: presentazione di un caso clinico e monitoraggio a lungo termine della terapia con idrossiurea. *Veterinaria* 20:39-43, 2006.
13. Hasler AH, Giger U: Serum erythropoietin values in polycythemic cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 32:294-301, 1996.
14. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al.: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England Journal of Medicine* 352:1779-1790, 2005.
15. Young KM, Vail DM: Hematopoietic tumors In: Withrow SJ. *Small Animal Clinical Oncology*, IV ed St. Louis: Saunders, 2007, pp 756-759.
16. Giger U: Polycythemia and erythrocytosis. In Ettinger SJ, Feldman EC: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, VII ed, St. Louis: Saunders, 2010, pp 279-283.
17. Vail DM: Hematopoietic tumors In Ettinger SJ, Feldman EC: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, VII ed, St. Louis: Saunders, 2010, pp 2148-2163.
18. Quesnel AD, Parent JM, Mc Donnell W, et al.: Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210:72-77, 1997.
19. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al.: The Cyto-pv: a large scale trial testing the intensity of cytoreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera. *Clinical study. Thrombosis*. art ID 10.1155/2011/794240 Epub 2011.
20. Gray HE, Weingand CM, Cottrill NB, et al: Polycythemia vera in a dog presenting with uveitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39:355-360, 2003.
21. Vakili E, Tefferi A: BCR-ABL1--negative myeloproliferative neoplasms: a review of molecular biology, diagnosis, and treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. Jun 11 suppl 1:37-45, 2011.
22. Scott LM: The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *American Journal of Hematology* 86:668-676, 2011.
23. Beurlet S, Krief P, Sansonetti A et al.: Identification in JAK2 mutations in canine primary polycythemia. *Experimental Hematology* 39:542-545, 2011.
24. Khera KS: A teratogenicity study on hydroxyurea and diphenilhydantoin in cats. *Teratology* 20:447-452, 1979.
25. Wang WC, Ware RE, Miller ST et al.: A multicenter randomized controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anemia. *Lancet* 14, 377(9778): 1663-1672, 2011.
26. Weinberg A: In vitro hydroxyurea decreases Th1 Cell Mediated Immunity. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 8:702-705, 2001.
27. KM Jones, Niaz MS, Brooks CM, et al.: Adverse effect of a clinically relevant dose of hydroxyurea used for the treatment of sickle cell disease on male fertility endpoint. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 6:1124-1144, 2009.
28. De Franca ER, Teixeira MAG., Matias Kde. F et al.: Cutaneous effects after prolonged use of hydroxyurea in polycythemia vera. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 86:751-754, 2011.